

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



(43)国際公開日  
2004年10月14日 (14.10.2004)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 2004/087109 A1

(51)国際特許分類7:  
A61K 9/20, 9/48, 45/00,  
47/30, 31/513, 31/58, A61P 1/04, 35/00

究所内 Ibaraki (JP). 目野 龍也 (MENO,Tatsuya) [JP/JP];  
〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台 1-25-11  
久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 義永  
隆明 (YOSHINAGA,Takaaki) [JP/JP]; 〒305-0856 茨  
城県 つくば市 観音台 1-25-11 久光製薬株式  
会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 米村 圭史 (YONE-  
MURA,Keishi) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市  
観音台 1-25-11 久光製薬株式会社筑波研究所  
内 Ibaraki (JP).

(21)国際出願番号:  
PCT/JP2003/003804

(22)国際出願日:  
2003年3月27日 (27.03.2003)

(25)国際出願の言語:  
日本語

(26)国際公開の言語:  
日本語

(74)代理人: 葛和 清司 (KUZUWA,Kiyoshi); 〒160-0003 東  
京都 新宿区 本塩町 19番地 A O I ビル 葛和国際特  
許事務所 Tokyo (JP).

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 久光製  
薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO.,  
INC.) [JP/JP]; 〒841-0017 佐賀県 烏栖市 田代大官町  
408番地 Saga (JP).

(81)指定国(国内): CA, US.

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 佐藤 秀次  
(SATO,Shuji) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市  
観音台 1-25-11 久光製薬株式会社筑波研究  
所内 Ibaraki (JP). 後藤 武 (GOTO,Takeshi) [JP/JP]; 〒  
305-0856 茨城県 つくば市 観音台 1-25-11 久光  
製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 谷田 宣文  
(TANIDA,Norifumi) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つく  
ば市 観音台 1-25-11 久光製薬株式会社筑波研

(84)指定国(広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイド」を参照。

(54) Title: MEDICINAL ORAL PREPARATIONS FOR COLON DELIVERY, MEDICINAL ORAL PREPARATIONS FOR TREATING COLON CANCER AND MEDICINAL ORAL PREPARATIONS FOR TREATING COLITIS

(54)発明の名称: 大腸送達性経口医薬製剤、大腸癌治療用経口医薬製剤および大腸炎治療用経口医薬製剤

(57) Abstract: A medicinal oral preparation to be delivered to the large intestine comprising a core containing a pharmacologically active ingredient, an inner layer containing one or more cationic polymers and an outer layer containing one or more anionic polymers whereby the core is coated, which is designed so that, in a disintegration test successively consisting of a vertical movement for 2 hours in a first solution of pH 1.2, a vertical movement for 2 hours in a second solution of pH 7.4 and a vertical movement in a third solution of pH 6.4, the average disintegration initiation point and the average disintegration completion point each falls within a period from 35 minutes to 130 minutes after starting the vertical movement in the third solution. Namely, a medicinal oral preparation to be delivered to the large intestine, a medicinal oral preparation for treating colon cancer and a medicinal oral preparation for treating colitis which would not disintegrate in the stomach or small intestine but begin to disintegrate after attaining the large intestine and surely complete the disintegration while remaining in the large intestine.

(57)要約: 本発明は、薬理活性成分を含有する核、該核を被覆する陽イオン性ポリマーを1種又は2種以上含有する  
内層および陰イオン性ポリマーを1種又は2種以上含有する外層を含む大腸送達性経口医薬製剤であつて、pH1.2の  
第1液中で2時間上下運動させ、次いでpH7.4の第2液中で2時間上下運動させ、最後にpH6.4の第3液中で上下運動せ  
しめることからなる製剤の崩壊試験において、平均崩壊開始時間及び平均崩壊終了時間のいずれもが前記第3液中  
での上下運動開始から35分から130分の間となるよう設計された、前記大腸送達性経口医薬製剤に関するものであ  
り、胃及び小腸では、崩壊することなく、大腸に到達して初めて崩壊を開始し、確実に大腸内で崩壊を終了する大  
腸送達性経口医薬製剤、大腸癌治療用経口医薬製剤および大腸炎治療用経口医薬製剤を提供する。

WO 2004/087109 A1

## 明 紹 書

大腸送達性経口医薬製剤、大腸癌治療用経口医薬製剤および大腸炎治療用経口  
医薬製剤  
技術分野

本発明は、薬物を大腸へ確実に送達する大腸送達性経口医薬製剤、大腸癌治療用経口医薬製剤および大腸炎治療用経口医薬製剤に関する。

背景技術

近年、大腸へ薬物を送達させる技術はペプチドの経口製剤化や大腸癌、大腸炎等の大腸局所疾患の治療を目的として盛んに技術開発が進められている。従来の経口製剤においては、通常大腸に到達する前に崩壊・溶出するために、経口投与された生理活性ポリペプチドまたはオリゴヌクレオチドは小腸内の加水分解酵素により容易に分解を受けてしまう。また、大腸癌や大腸炎などの大腸疾患治療を目的として抗炎症剤や抗癌剤を経口投与する場合、通常の投与形態では疾患部位である大腸局所に到達される前に小腸で薬物吸収されることとなる。

この様な背景をもとに、現在までに様々な大腸デリバリー技術の開発が試みられてきた。例えば、pH5.5 以上でのみ溶解するポリマーと不溶性のポリマーを組み合わせることによって大腸を放出ターゲットとした経口製剤（欧州特許 49590 号公報）や、pH7.0 以上で溶解する陰イオン性ポリマー（商品名：オイドラギット S、レーム社製）を適当量コーティングした固形経口投与形態（国際出願公開 WO83/00435 号公報）、pH7.0 以上で溶解する陰イオン性コポリマー（商品名：オイドラギット S、レーム社製）及び水難溶性のメタアクリル酸エステルコポリマー（商品名：オイドラギット R S、レーム社製）の適当な組成比でコーティングした経口製剤（欧州特許第 225189 号公報）、あるいは腸溶性コーティングポリマーをコーティングした浸透圧ポンプ製剤（ベルギー特許第 903502 号公報）、pH7.0 以上で溶解する内部層の上に中間層としてゲル化ポリマー層、更にその上に pH5.5 以上で溶解する胃耐性外部層をコーティングした大腸到達性経口医薬製剤（特表平 4-501411 号公報）等が知られている。また、医薬添加剤用のコーティングポリマーを用いた大腸デリバリー技術がいくつか報

告されている（国際出願公開 WO90/13286 号公報、特開平 9-87169 号公報、国際出願公開 WO95/28963 号公報）。

この発明の発明者らも大腸に対する特異性が高い下部消化管放出性の経口医薬製剤を提案してきた（国際出願公開 WO94/10983 号公報、国際出願公開 WO98/05310 号公報）。これは、圧縮成型した錠剤あるいは顆粒、粉末または液剤を封入したカプセルを核とし、陽イオン性ポリマーから成る内層、陰イオン性ポリマーから成る外層を被覆した二重被覆構造からなることを特徴とする製剤である。この製剤は、大腸に対する特異性が極めて優れたものであり、大腸を標的とした薬物の放出をより確実に、より速やかに行うことを可能とした。

#### 発明の開示

しかしながら、本発明者らはその後の研究において、核を被覆するポリマーの種類や厚みを規定し最適化するのみでは十分でなく、核となる錠剤やカプセルの物理化学的性質により最終製剤の崩壊性が左右され、これによって大腸崩壊の確実性が失われるケースがあることを究明した。つまり核である錠剤やカプセル剤を構成する処方、特に核中の薬理活性物質の種類や量が大腸付近に送達された後の製剤の崩壊性を左右し、コーティング皮膜を規定しただけでは、ヒトにおける大腸崩壊の性能を確実に保証できないことが明らかとなった。例えば、崩壊時間が長い核を錠剤に用いた場合は、大腸に滞留している間に十分に製剤の崩壊が完了しないケースがあった。また、逆に崩壊時間が短い製剤では回腸終末にて製剤が滞留した場合においては、大腸に到達する直前で崩壊し始めてしまうケースも見られた。

これらは、外側の被覆層よりもむしろ処方する核の性質によるものであり、例えば、核を構成する薬理活性成分が水を引き込みやすい性質を持つ場合、小腸内の水分がコーティングした皮膜を通して核内に取り込まれていき、内層は小腸内では溶解しない陽イオン性ポリマーからなるため、溶解しないが、核内の圧力上昇に耐えられなくなりバースト（破裂）してしまう。このような製剤は、実際にヒトで用いると、小腸内での滞留時間が個体差などにより遅延した場合は、小腸で崩壊してしまうこととなる。

逆に核を構成する薬理活性成分が、強い撥水性や結合力を持っている場合、

おのずと核の崩壊時間が長くなる。このような製剤をヒトに投与したとき、大腸に到達し、大腸内では溶解する陽イオン性ポリマーからなる内層が直ぐに溶解したとしても、核が強い撥水性や結合力を持っているため、全く核の崩壊が進行せず、大腸での適切な薬物放出が望めなくなるばかりか、最悪の場合には崩壊が完了しないままそのまゝ糞中に排泄されることがある。

また、小腸は内容物の消化吸収のために、ぜんどう運動を始めとする消化管運動が盛んな部位である。投与された製剤は、小腸を通過するとき、少なからず小腸内では圧力を受け続けている。核の処方が、消化管内で受ける圧力や摩擦に耐えられない程度の硬さの場合には、小腸でバースト（破裂）してしまう。このような製剤は、実際にヒトで用いると、小腸内での滞留時間が個体差などにより遅延した場合は、小腸で崩壊してしまうこととなる。

従って、実際のヒトの体内における製剤の崩壊性は、核の性質、即ち、核を構成する薬理活性成分の水分引き込み性、撥水性、結合力、および核の耐摩擦性、耐圧力性等にも左右されるものであり、核を被覆するポリマーの種類、量を規定するのみでは、必ずしも大腸で確実に薬物を送達することができないことがわかった。

即ち、本発明の課題は、上述のような研究成果を踏まえ、従来の問題点を解決し、胃及び小腸では、崩壊することなく、大腸に到達して初めて崩壊を開始し、確実に大腸内で崩壊を終了する大腸送達性経口医薬製剤、大腸癌治療用経口医薬製剤および大腸炎治療用経口医薬製剤を提供することにある。

本発明者らは、従来の核を被覆する2層のポリマーコーティング層を含む大腸送達性経口医薬製剤に関して本発明者らが得た上述の知見に基づき、従来の製剤における核の処方を変化させることにより、物理化学的性質の異なる大腸送達性製剤を種々試作する中で、ヒトでの大腸崩壊性能を確実に保証する製剤を特定するための製剤の崩壊試験の試験条件及び試験条件下で具備すべき製剤の物性を見出し、これにより上記課題を容易に解決できることを究明し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、薬理活性成分を含有する核、該核を被覆する陽イオン性ポリマーを1種又は2種以上含有する内層および陰イオン性ポリマーを1種

又は2種以上含有する外層を含む大腸送達性経口医薬製剤であって、pH 1.2の第1液中で2時間上下運動させ、次いでpH 7.4の第2液中で2時間上下運動させ、最後にpH 6.4の第3液中で上下運動せしめることからなる製剤の崩壊試験において、平均崩壊開始時間及び平均崩壊終了時間のいずれもが前記第3液中の上下運動開始から35分から130分の間となるよう設計された、前記大腸送達性経口医薬製剤に関する。

さらに、本発明は、平均崩壊開始時間が第3液中の上下運動開始から35分から115分であり、平均崩壊終了時間が50分から130分となるよう設計された、前記大腸送達性経口医薬製剤に関する。

また、本発明は、核が固体製剤またはカプセル剤であることを特徴とする、前記大腸送達性経口医薬製剤に関する。

さらに、本発明は、陽イオン性ポリマーがpH 6.5以下で溶解または膨潤するものであり、陰イオン性ポリマーがpH 6.5以上で溶解するものであることを特徴とする、前記大腸送達性経口医薬製剤に関する。

また、本発明は、陽イオン性ポリマーが、メタアクリル酸メチル、メタアクリル酸ブチル及びメタアクリル酸ジメチルアミノエチルの共重合体（アミノアルキルメタクリレートコポリマー）およびポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートからなる群から選択されるものであって、核に対する内層の重量が5～15重量%であることを特徴とする、前記大腸送達性経口医薬製剤に関する。

さらに、本発明は、陰イオン性ポリマーが、メタアクリル酸及びメタアクリル酸メチルのコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、セルロースアセテートフタレートおよびセルロースアセテートサクシネートからなる群から選択されるものであって、核に対する外層の重量が5～15重量%であることを特徴とする、前記大腸送達性経口医薬製剤に関する。

また、本発明は、核中に、崩壊剤、pH調節剤、増粘剤、結合剤および糖類からなる群から選択される1種又は2種以上を含むことを特徴とする、前記大

腸送達性経口医薬製剤に関する。

さらに、本発明は、クロスボビドン、アルファー化デシブン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスター、マクロゴール、マンニトールからなる群から選択される1種又は2種以上からなる崩壊剤を、核中に3～15重量%含むことを特徴とする、前記大腸送達性経口医薬製剤に関する。

また、本発明は、フェニルアラニン、アラニン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、メチオニン、グリシン、システインからなる群から選択される1種又は2種以上からなる弱酸性アミノ酸類を、pH調節剤として、核中に5～20重量%含むことを特徴とする、前記大腸送達性経口医薬製剤に関する。

さらに、本発明は、アルギニン、リジン、ヒスチジンからなる群から選択される1種又は2種以上からなる塩基性アミノ酸類を、pH調節剤として、核中に5～20重量%含むことを特徴とする、前記大腸送達性経口医薬製剤に関する。

また、本発明は、クエン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸からなる群から選択される1種又は2種以上からなる有機酸類を、pH調節剤として、核中に0.1～3重量%含むことを特徴とする、前記大腸送達性経口医薬製剤に関する。

さらに、本発明は、ヒドロキシプロピルセルロース、グアガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、キサンタンガム、アラビアゴムからなる群から選択される1種又は2種以上からなる増粘剤を、核中に5～30重量%含むことを特徴とする、前記大腸送達性経口医薬製剤に関する。

また、本発明は、薬理活性成分が、ペプチド、タンパク質、アンチセンス医薬、抗炎症剤、抗腫瘍剤、抗生素質、化学療法剤、生菌剤、止瀉薬、下剤および便秘薬からなる群から選択されることを特徴とする、前記大腸送達性経口医薬製剤に関する。

さらに、本発明は、核の直径が5～8mm、厚みが3～6mmであることを特徴とする、前記大腸送達性経口医薬製剤に関する。

また、本発明は、フルオロウラシルを10～70重量%含有する核、該核を被覆する陽イオン性ポリマーを1種又は2種以上含有する内層及び陰イオン性ポリマーを1種又は2種以上含有する外層を含む、大腸癌治療用経口医薬製剤に関する。

さらに、本発明は、pH 1.2の第1液中で2時間上下運動させ、次いでpH 7.4の第2液中で2時間上下運動させ、最後にpH 6.4の第3液中で上下運動せしめることからなる製剤の崩壊試験において、平均崩壊開始時間及び平均崩壊終了時間のいずれもが前記第3液中での上下運動開始から35分から130分の間となるよう設計された、前記大腸癌治療用経口医薬製剤に関する。

また、本発明は、平均崩壊開始時間が第3液中での上下運動開始から35分から115分であり、平均崩壊終了時間が50分から130分となるよう設計された、前記大腸癌治療用経口医薬製剤に関する。

さらに、本発明は、核が、結合剤、崩壊剤および糖類からなる群から選択される1種又は2種以上を含むことを特徴とする、前記大腸癌治療用経口医薬製剤に関する。

また、本発明は、結合剤を核中に5～40重量%含み、フルオロウラシルと結合剤の配合割合が1:0.5～1:5であることを特徴とする、前記大腸癌治療用経口医薬製剤に関する。

さらに、本発明は、結合剤が、結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ベクチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、メチルセルロースからなる群から選択される1種又は2種以上であることを特徴とする、前記大腸癌治療用経口医薬製剤に関する。

また、本発明は、崩壊剤を核中に2～15重量%含み、フルオロウラシルと崩壊剤の配合割合が1:0.05～1:1であることを特徴とする、前記大腸癌治療

用経口医薬製剤に関する。

さらに、本発明は、崩壊剤がクロスポビドン、アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスター、マクロゴール、マンニトールからなる群から選択される1種又は2種以上であることを特徴とする、前記大腸癌治療用経口医薬製剤に関する。

また、本発明は、糖類を核中に20～60重量%含むことを特徴とする、前記大腸癌治療用経口医薬製剤に関する。

さらに、本発明は、糖類が、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトールの单糖及び2糖類、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ベクチン、ブルランの多糖類及びそれらの誘導体からなる群から選択される1種又は2種以上であることを特徴とする、前記大腸癌治療用経口医薬製剤に関する。

また、本発明は、ブデソニドを0.5～10重量%含有する核、該核を被覆する陽イオン性ポリマーを1種又は2種以上含有する内層及び陰イオン性ポリマーを1種又は2種以上含有する外層を含む、大腸炎治療用経口医薬製剤に関する。

さらに、本発明は、pH1.2の第1液中で2時間上下運動させ、次いでpH7.4の第2液中で2時間上下運動させ、最後にpH6.4の第3液中で上下運動せしめることからなる製剤の崩壊試験において、平均崩壊開始時間及び平均崩壊終了時間のいずれもが前記第3液中の上下運動開始から35分から130分の間となるよう設計された、前記大腸炎治療用経口医薬製剤に関する。

また、本発明は、平均崩壊開始時間が第3液中の上下運動開始から35分から115分であり、平均崩壊終了時間が50分から130分となるよう設計された、前記大腸炎治療用経口医薬製剤に関する。

さらに、本発明は、核が、結合剤、崩壊剤および糖類からなる群から選択される1種又は2種以上を含むことを特徴とする、前記大腸炎治療用経口医薬製

剤に関する。

また、本発明は、結合剤を核中に5～40重量%含み、ブデソニドと結合剤の配合割合が1:10～1:30であることを特徴とする、前記大腸炎治療用経口医薬製剤に関する。

さらに、本発明は、結合剤が、結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ベクチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、メチルセルロースからなる群から選択される1種又は2種以上であることを特徴とする、前記大腸炎治療用経口医薬製剤に関する。

また、本発明は、崩壊剤を核中に2～15重量%含み、ブデソニドと崩壊剤の配合割合が1:2～1:10であることを特徴とする、前記大腸炎治療用経口医薬製剤に関する。

さらに、本発明は、崩壊剤がクロスポビドン、アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピル starch、マクロゴール、マンニトールからなる群から選択される1種又は2種以上であることを特徴とする、前記大腸炎治療用経口医薬製剤に関する。

また、本発明は、崩壊剤が、クロスポビドンおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースであることを特徴とする、前記大腸炎治療用経口医薬製剤に関する。

さらに、本発明は、クロスポビドンおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの配合割合が1:2.5～1:10であることを特徴とする、前記大腸炎治療用経口医薬製剤に関する。

また、本発明は、糖類を核中に40～80重量%含むことを特徴とする、前記大腸炎治療用経口医薬製剤に関する。

さらに、本発明は、糖類が、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトールの単糖及び2糖類、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ベクチン、プルランの多糖類及びそれらの誘導体からなる群から選択される1種又は2種以上であることを特徴とする、前記大腸炎治療用経口医薬製剤に関する。

なお、本発明における製剤の崩壊試験の上下運動は、日本薬局方、米国薬局方（USP）、欧洲薬局方（EP）に規定された崩壊試験機を用い、これらの規格に従い崩壊試験を実施する。具体的には上下運動の回数は30ストローク／分とする。また、使用する緩衝液の液量は試験器が最も下がったとき、試験器の上面が液の表面に一致するように調整する。液温は、試験実施中常に37°Cに保たれるようにする。

本発明におけるpH 1.2の第1液とは、pH 1.2に調整した液であって、典型的には、pH 1.2の薬局方1液が挙げられる。また、pH 7.4の第2液とは、pH 7.4に調整した液であって、典型的には、pH 7.4のMcIlvaine緩衝液が挙げられる。さらに、pH 6.4の第3液とは、pH 6.4に調整した液であって、典型的には、pH 6.4のMcIlvaine緩衝液が挙げられる。

上記 *in vitro* での試験条件は *in vivo* での大腸付近の崩壊性を最も反映し、製剤間の僅かな崩壊性の差を検出する上で有利であるを見いたしました。例えば、上記試験方法での平均崩壊開始時間が上記の範囲内であれば、製剤が、回腸終末での滞留時にも耐えることができ大腸へ入る前に崩壊が開始することなく、また、水分量の豊富な上行結腸から横行結腸の範囲で完全に崩壊することを保証できるものである。さらに、上記試験方法で平均崩壊終了時間が上記の範囲内であれば、小腸終末で崩壊することなく、また、薬理活性物質が大腸内特に上行結腸から横行結腸の間で期待通りに十分拡散する。さらに、この試験方法を用いて製剤の崩壊性を評価した場合、上記の特定の時間の範囲内に入る製剤であれば、確実に大腸内での崩壊を保証できる。

例えば、核中の薬理活性成分の性質が水分引き込み性を有するような製剤を本発明における崩壊試験条件で試験した場合には、崩壊試験液の第2液(pH 7.

4) 中で核内に水分が引き込まれていくため、第2液中で崩壊が開始するか、崩壊が開始しないまでもある程度第2液でのインキュベート中に核内の圧力が上がってしまい、第3液(pH6.4)に移し替えた場合、本発明によって特定される崩壊時間より早い時間に崩壊する。このような製剤は、実際にヒトで用いると、小腸内での滞留時間が個体差などにより遅延した場合は、小腸で崩壊してしまうこととなり、大腸内で崩壊しないものとなる。

また、核中の薬理活性成分の性質が撥水性および結合力を有するような製剤を、本発明における崩壊試験条件で試験した場合、崩壊開始時間および終了時間が本発明によって特定した範囲よりも遅くなる。さらに、核の性質が耐摩擦性および耐圧力性を有さないような製剤を本発明における *in vitro* 崩壊試験条件で試験した場合には、崩壊試験機でインキュベートしている間は補助板の上下運動に伴う圧力や摩擦が製剤に加わっているため、崩壊試験液の第2液(pH7.4)中で圧力に耐えられず崩壊が開始するか、崩壊が開始しないまでも第2液中で上下運動を行っている間に少なからず機械的圧力が加わっているため、第3液(pH6.4)に移し替えてより早い時間に崩壊する結果となる。このような製剤は、実際にヒトで用いると小腸内での滞留時間が個体差などにより遅延した場合は、小腸で崩壊してしまう結果となる。

上述の諸問題に対しては、主として、核の性質、即ち、薬理活性成分の水分引き込み性、撥水性、結合力、および核の耐摩擦性、耐圧力性等を考慮して、核の処方を工夫することにより製剤の崩壊時間を調節して所期の目的を容易に達成することができる。

例えば、崩壊時間を短縮させるためには、クロスopolidon、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース等の崩壊剤、フェニルアラニン、アラニン、アスパラギン酸等の弱酸性アミノ酸類、クエン酸、フマル酸、コハク酸等の有機酸類を添加する。逆に、崩壊時間を遅延させるためには、ヒドロキシプロピルセルロース、グアガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の増粘剤、アルギニン、リジン、ヒスチジン等の塩基性アミノ酸類を核に添加する。

このように核における種々の成分の量等を適宜調整することにより、前記崩

壊試験での要件を満たす製剤を容易に得ることができる。

従って、本発明の大腸送達性経口医薬製剤は、薬理活性成分を含有する核、該核を被覆する陽イオン性ポリマーを1種又は2種以上含有する内層および陰イオン性ポリマーを1種又は2種以上含有する外層を含む構造を有し、かつ *in vitro* 崩壊試験の試験条件を満足するものである限り、確実に大腸での崩壊性を担保できるものである。即ち、ヒトの胃液および小腸において何ら影響を受けることなく、変化せず、大腸に到達して初めて崩壊を開始し、確実に大腸内で終了し、大腸内で薬理活性成分を放出して、吸収を可能とするものである。そして核や核被覆層の処方や構成成分は、その限りにおいて上述の調整手段により任意に選択できる。

#### 発明を実施するための形態

以下に、本発明の大腸送達性経口医薬製剤の組成および実施の形態について説明する。

本発明の大腸送達性経口医薬製剤は、以下の通りの薬理活性成分を含む核の表面を陽イオン性ポリマーを含む内層で被覆し、さらに陰イオン性ポリマーを含む外層で被覆することにより得られたものであって、かつ以下の条件を満たすものを指す。

本発明において提供される大腸送達性経口医薬製剤は、日本薬局方、USP、EPに規定される崩壊試験機を用い崩壊試験を実施したとき、初めにpH 1.2 の第1液中で2時間前処理（上下運動）を行い、次いでpH7.4 の第2液に置き換え更に2時間前処理（上下運動）を行い、最後にpH6.4 の第3液中で上下運動を始めた直後から製剤の平均崩壊開始時間及び平均崩壊終了時間のいずれもが前記第3液中の上下運動開始から35分から130分の間となるよう設計されたものであり、確実に大腸で崩壊するには、好ましくは、45分から127分の間となるよう設計されたものである。さらに、平均崩壊開始時間が第3液中の上下運動開始から35分から115分であり、平均崩壊終了時間が50分から130分であるものが好ましく、さらに平均崩壊開始時間が45分から110分であり、平均崩壊終了時間が60分から127分であるものが好ましい。

本発明における製剤の崩壊試験の上下運動は、日本薬局方、米国薬局方(USP)、欧州薬局方(EP)に規定された崩壊試験機を用い、これらの規格に従い崩壊試験を実施する。具体的には上下運動の回数は30ストローク／分とする。また、使用する緩衝液の液量は試験器が最も下がったとき、試験器の上面が液の表面に一致するように調整する。液温は、試験実施中常に37°Cに保たれるようとする。

また、本発明におけるpH 1.2の第1液とは、pH 1.2に調整した液であって、典型的には、pH 1.2の薬局方1液が挙げられる。また、pH 7.4の第2液とは、pH 7.4に調整した液であって、典型的には、pH 7.4のMcIlvaine緩衝液が挙げられる。さらに、pH 6.4の第3液とは、pH 6.4に調整した液であって、典型的には、pH 6.4のMcIlvaine緩衝液が挙げられる。

本発明の大腸送達性経口医薬製剤は、以上の崩壊試験での要件の範囲内に収まるように薬理活性成分と適当な賦形剤、湿潤剤、崩壊剤、流動化剤、pH調整剤、増粘剤、結合剤および糖類等とを配合し、粉末または液剤をカプセルに封入あるいは粉末を圧縮成型等した固形製剤を核として、該核の表面を陽イオン性のポリマーで被覆し、さらにその表面を陰イオン性のポリマーで被覆することにより、大腸送達性医薬製剤として利用することができる。

例えば、錠剤のような固形製剤を製造するには、薬理活性成分と結合剤、賦形剤、崩壊剤等の添加剤とをV型混合機、バーチカルグラニュレーター、乳鉢等の混合機を用いて混合する。次に、得られた混合品にステアリン酸マグネシウム等の賦形剤を加えて混合後、適当な打錠機を用いて打錠する。次に、得られた素錠の表面に陽イオン性ポリマーをコーティングし、さらにその表面に陰イオン性ポリマーをコーティングする。コーティングは、該核が30°Cから50°Cに保たれた状態でコーティング溶液を連続的に噴霧することにより塗布する。陽イオン性ポリマーを含む内層及び陰イオン性ポリマーを含む外層による重量増加は、核に対して好ましくは、5～15重量%であり、より好ましくは6～8重量%である。

内層に用いられる陽イオン性ポリマーは、大腸において溶解するためには、

pH6.5 以下で溶解又は膨潤する性質を持つものが挙げられ、有用なポリマーとしては、一般名であるアミノアルキルメタアクリレートコポリマー〔メタアクリル酸メチル、メタアクリル酸ブチル、メタアクリル酸ジメチルアミノエチルからなる共重合体、商品名：Eudragit E（オイドラギット E）、レーム社製〕、またはポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（商品名：AEA、三共社製）等が挙げられる。

陽イオンポリマーを含む内層は、例えば、膜厚 10 ~ 300  $\mu\text{m}$  の厚みと該医薬製剤中に、1 ~ 40 重量%で用い、pH6.0 以下の条件が続くとき速やかに該医薬製剤から活性成分が放出されるように調節される。この内層には、なめらかなコーティング皮膜が得られるような適当な可塑剤が好ましく用いられる。可塑剤としては、例えば、トリアセチン、クエン酸エステル及びポリエチレングリコール等が挙げられる。

また、結着防止剤としては、タルク、酸化チタン、リン酸カルシウム及び疎水性軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

外層に用いられる陰イオン性ポリマーは、小腸内において溶解するために、pH6.5 以上で容易に溶解する性質を持つものが挙げられ、有用なポリマーとしては、一般名であるメタアクリル酸コポリマーラ [メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルからなる共重合体、商品名：Eudragit L100（オイドラギット L100）、レーム社製] またはメタアクリル酸コポリマーア [メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルからなる共重合体、商品名：Eudragit S（オイドラギット S）、レーム社製]、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等が挙げられる。陰イオン性ポリマーを含む外層は、例えば、該医薬製剤中に、1 ~ 40 重量%で用いられる。

本発明の大腸送達性経口医薬製剤は、用いる薬理活性成分等に応じて、核中に、崩壊剤、pH調整剤、増粘剤、結合剤および糖類等を含むものであり、適宜選択して用いる。

崩壊剤は、主に製剤の崩壊時間を短縮させるための調節剤としての役割を果たすが、典型的には、クロスボビドン、アルファー化デンプン、カルボキシメ

チルスターーチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスター、マクロゴール、マンニトール等が挙げられ、例えば、核中に3～15重量%配合して用いる。

pH調整剤としては、アミノ酸類が挙げられ、その種類によって、製剤の崩壊時間を短縮させるための調節剤および遅延させるための調節剤としての役割を果たすものとに分けられる。例えば、フェニルアラニン、アラニン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、メチオニン、グリシン、システイン等の弱酸性アミノ酸類は、崩壊時間を短縮させることができ、アルギニン、リジン、ヒスチジン等の塩基性アミノ酸類は、崩壊時間を遅延させることができるものである。これらのアミノ酸類は、例えば、核中に5～20重量%配合して用いる。

他のpH調整剤として有機酸類が挙げられ、主に製剤の崩壊時間を短縮させるための調節剤としての役割を果たす。このようなものとして、クエン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸等の有機酸類が挙げられ、例えば、核中に0.1～3重量%配合して用いる。

増粘剤は、主に製剤の崩壊時間を遅延させるための調節剤としての役割を果たすが、典型的には、ヒドロキシプロピルセルロース、グアガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、キサンタンガム、アラビアゴム等が挙げられ、例えば、核中に5～30重量%配合して用いる。

従って、製剤の崩壊時間を短縮させたい場合には、崩壊剤、上述の弱酸性アミノ酸類、および有機酸類等を添加し、逆に、崩壊時間を遅延させたい場合には、増粘剤、上述の塩基性アミノ酸類等を核の処方として適宜選択することで、本発明の大腸送達性医薬製剤を設計することができる。

本発明に用いる結合剤としては、例えば、結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デ

ンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ペクチン、ポリビニルビロリドン、マクロゴール、メチルセルロース等が挙げられる。

本発明に用いる糖類としては、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトールの单糖及び2糖類または、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロフルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ペクチン、フルランの多糖類およびそれらの誘導体等が挙げられる。

薬理活性成分と上記の添加剤とを適宜配合し、粉末または液剤をカプセルに封入したカプセル剤あるいは粉末を圧縮成型等した固形製剤とした核の直径は、例えば、5～8mmであり、厚みが3～6mmである。

ここにおいて、核に封入することのできる薬理活性成分としては、例えば、アンチセンス医薬、カルシトニン、インスリン等のペプチド又はタンパク質、プレドニゾロン、ブデソニド、ベクロメタゾン、ニメスリド、5-アミノサリチル酸等の抗炎症剤、フルオロウラシル、シスプラチン等の抗腫瘍剤、ストレプトマイシン、ペニシリン、テトラサクリン等の抗生素質、化学療法剤、生菌剤、止瀉薬、下剤および便秘薬が挙げられる。

薬理活性成分としてフルオロウラシルを用いた場合には、大腸送達性の大腸癌治療用経口医薬製剤を製造することができ、核中にフルオロウラシルを10～70重量%含有させ、さらに核の表面を上記の陽イオン性ポリマーを含む内層、上記の陰イオン性ポリマーを含む外層で被覆することで製造することができる。

フルオロウラシルを用いた場合における核の処方としては、例えば、上記の結合剤の含有量は、核中に5～40重量%、フルオロウラシルと結合剤の配合割合を1:0.5～1:5とし、上記崩壊剤の含有量は、核中に2～15重量%、フルオロウラシルと崩壊剤の配合割合を1:0.05～1:1とし、上記糖類の含有量は、20～60重量%とすることで、本発明の大腸送達性医薬製剤を製造することができる。

薬理活性成分としてブデソニドを用いた場合には、大腸送達性の大腸炎治療

用経口医薬製剤を製造することができ、核中にブデソニドを0.5～1.0重量%含有させ、さらに核の表面を上記の陽イオン性ポリマーを含む内層、上記の陰イオン性ポリマーを含む外層で被覆することで製造することができる。

ブデソニドを用いた場合における核の処方としては、例えば、上記の結合剤の含有量は、核中に5～40重量%、フルオロウラシルと結合剤の配合割合を1：10～1：30とし、上記崩壊剤の含有量は、核中に2～15重量%、フルオロウラシルと崩壊剤の配合割合を1：2～1：10とし、上記糖類の含有量は、40～80重量%とすることで、本発明の大腸送達性医薬製剤を製造することができる。

ブデソニドを用いた場合には、崩壊剤としては、クロスボビドンおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの組み合わせが好ましく、クロスボビドンおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの配合割合が1：2.5～1：10であるのが好ましい。

本発明における崩壊試験での上記特定の範囲を満たす本発明の大腸送達性経口医薬製剤は、完全に大腸において崩壊する大腸送達性医薬製剤としての性能を保証することが出来る。すなわち、ヒトに投与した全ての製剤が胃小腸では全く変化を受けることなく、大腸に到達すると初めて崩壊を開始し、それと同時に速やかに薬理活性成分を上行結腸から横行結腸にかけて均一に拡散、放出させることが可能となる。

### 実施例

以下、実施例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 〔実施例および比較例〕

##### 〈大腸送達性経口医薬製剤の作製〉

ガンマシンチグラフのトレーサーとなる三酸化サマリウムを含む錠剤を以下の処方に従って製造した。まず、三酸化サマリウム、結晶セルロース、ラクトース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、その他の添加剤をV型混合機にて15分間混合し、最後にステアリン酸マグネシウムを加えて5分間V型混合機にて混合し、得られた混合粉末をロータリー式打錠機を用いて直径7mm、重

量 195mg の錠剤を製造した。

表 1

処方番号	実施例	実施例	実施例	比較例	比較例
	1	2	3	1	2
三酸化サマリウム	5.13	5.13	5.13	5.13	5.13
ラクトース	68.62	68.87	61.18	68.36	53.49
結晶セルロース	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5.03	5.03	5.03	5.03	5.03
クエン酸	0.26	-	-	0.51	-
ヒドロキシプロピルセルロース	-	-	7.69	-	15.38
ステアリン酸マグネシウム	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97

\*表内の数値はすべて重量部を示している。

結晶セルロースは、結合剤として、ヒドロキシプロピルセルロースは、増粘剤として用いた。

得られた該核に以下のコーティングを内層として施した。

オイドラギット E 7 重量部

エタノール 70 重量部

水 19.5 重量部

タルク 3.5 重量部

内層は、該核が 50 °C に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該製剤の重量増加は、14mg であった。噴霧後、該核を乾燥し以下の溶液を更に塗布した。

さらに以下のコーティングを外層として施した。

オイドラギット S 7.0 重量部

エタノール 70.0 重量部

水 18.8 重量部

タルク 3.5 重量部

ポリエチレングリコール 6000 0.7 重量部

外層は、該核が 50 °C に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該製剤の重量増加は、14mg であった。

#### 〔実験例 1〕

##### 〈サマリウム含有大腸崩壊性プラセボ製剤の *in vitro* 崩壊試験〉

実施例 1～3 および比較例 1 および 2 の処方で作製したサマリウム含有プラセボ錠に中性子線照射を行い、放射活性化した後ヒトに製剤を投与するタイミングで、本発明における崩壊試験を実施した。

日本薬局方において規定された崩壊試験機を用い、以下の条件で試験を行った。

試験条件：試験器のガラス管に錠剤を 1 錠ずつ入れ、日本薬局方試験液 pH1.2 を 900 mL 用い、120 分間上下運動を行った後、試験液 pH7.4 (McIlvaine の緩衝液) 900 mL に交換し更に 120 分間上下運動を行う。その後、試験液 pH6.4 (McIlvaine の緩衝液) 900 mL に交換し更に上下運動を行い、最終試験液中の上下運動開始からの平均崩壊開始時間及び平均崩壊終了時間を記録した。試験結果を表 2 に示した。

表 2 サマリウム含有大腸崩壊性プラセボ製剤の本発明における崩壊試験結果

処方番号	実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例 1	比較例 2
平均崩壊 開始時間	47分	92分	107分	30分	120分
平均崩壊 終了時間	61分	103分	127分	45分	135分

#### 〔実験例 2〕

##### 〈サマリウム含有大腸崩壊性プラセボ製剤のヒトでの消化管内動態試験〉

実施例 1～3 および比較例 1 および 2 で作製したサマリウム含有プラセボ錠に中性子線照射を行い、放射活性化した後ヒトに投与し消化管内動態確認試験を行った。製剤の消化管内動態及び大腸崩壊性の確認は、ガンマシンチグラフ

法により評価した。

実施例1～3および比較例1および2の製剤を用いた消化管内動態試験結果を表3に示した。

表3 サマリウム含有大腸崩壊性プラセボ製剤の  
ヒトでの消化管内動態試験結果

処方番号	実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例 1	比較例 2
小腸終末				5%	
上行結腸	97%	97%	100%	95%	85%
横行結腸	3%	3%			5%
下行結腸					5%
糞中排泄					5%

平均崩壊開始時間および平均崩壊終了時間いずれもが本発明の要件の範囲内である実施例1、2および3の処方の製剤では、経口投与した場合には、100%大腸崩壊であった。その崩壊部位は97%が上行結腸、残り3%が横行結腸であった。

平均崩壊開始時間が本発明の要件の範囲より早いものであった比較例1の製剤は、経口投与すると、95%の被験者において大腸内で崩壊したが、残り5%の被験者においては小腸終末において崩壊開始していたことが確認された。

平均崩壊終了時間が本発明の要件の範囲より遅いものであった比較例2の製剤では、95%が大腸崩壊であったが、その内5%は下行結腸まで完全に崩壊が完了しなかった。残り5%は、崩壊しないままに糞中に排泄された。

### 〔実験例3〕

#### 〈サマリウム含有大腸崩壊性プラセボ製剤のin vitro崩壊試験〉

実施例1～3の処方で作製したサマリウム含有プラセボ錠に中性子線照射を行い、放射活性化した後ヒトに製剤を投与するタイミングで、本発明における崩壊試験の他、以下の6つの試験条件を参考例として崩壊試験を実施した。

日本薬局方において規定された崩壊試験機を用い、以下の条件で試験を行った。

試験条件 1：試験器のガラス管に錠剤を 1錠ずつ入れ、日本薬局方試験液 pH1.2 を 900 mL 用い、120 分間上下運動を行った後、試験液 pH7.4 (McIlvaine 緩衝液) 900 mL に交換し更に 120 分間上下運動を行う。その後、試験液 pH6.4 (McIlvaine 緩衝液) 900 mL に交換し更に上下運動を行い、最終試験液中の上下運動開始からの崩壊開始時間及び崩壊終了時間を記録した。

試験条件 2：試験器のガラス管に錠剤を 1錠ずつ入れ、試験液 pH6.8 (リン酸緩衝液) を 900 mL 用い、4 時間上下運動を行った後、試験液 pH6.4 (リン酸緩衝液) 900 mL に交換し更に上下運動を行い、最終試験液中の上下運動開始からの崩壊開始時間及び崩壊終了時間を記録した。

試験条件 3：試験器のガラス管に錠剤を 1錠ずつ入れ、試験液 pH6.8 (リン酸緩衝液) を 900 mL 用い、2 時間上下運動を行った後、試験液 pH6.4 (リン酸緩衝液) 900 mL に交換し更に上下運動を行い、最終試験液中の上下運動開始からの崩壊開始時間及び崩壊終了時間を記録した。

試験条件 4：試験器のガラス管に錠剤を 1錠ずつ入れ、試験液 pH7.5 (リン酸緩衝液) を 900 mL 用い、2 時間上下運動を行った後、試験液 pH5.5 (酢酸緩衝液) 900 mL に交換し更に上下運動を行い、最終試験液中の上下運動開始からの崩壊開始時間及び崩壊終了時間を記録した。

試験条件 5：試験器のガラス管に錠剤を 1錠ずつ入れ、試験液 pH6.8 (McIlvaine 緩衝液) を 900 mL 用い、4 時間上下運動を行った後、試験液 pH6.4 (McIlvaine 緩衝液) 900 mL に交換し更に上下運動を行い、最終試験液中の上下運動開始からの崩壊開始時間及び崩壊終了時間を記録した。

試験条件 6：試験器のガラス管に錠剤を 1錠ずつ入れ、試験液 pH6.8 (McIlvaine 緩衝液) を 900 mL 用い、2 時間上下運動を行った後、試験液 pH6.4 (McIlvaine 緩衝液) 900 mL に交換し更に上下運動を行い、最終試験液中の上下運動開始からの崩壊開始時間及び崩壊終了時間を記録した。

試験条件 7：試験器のガラス管に錠剤を 1錠ずつ入れ、試験液 pH7.4 (McIlvaine 緩衝液) を 900 mL 用い、2 時間上下運動を行った後、試験液 pH5.5 (McIlvaine 緩衝液) 900 mL に交換し更に上下運動を行い、最終試験液中の上下運動開始からの崩壊開始時間及び崩壊終了時間を記録した。

試験結果を表4および表5に示した。

表4 サマリウム含有大腸崩壊性プラセボ製剤の  
in vitro 崩壊試験結果  
(平均崩壊開始時間)

処方番号	実施例		
	1	2	3
試験条件1	47分	92分	107分
試験条件2 (参考例)	25分	56分	98分
試験条件3 (参考例)	109分	106分	226分
試験条件4 (参考例)	5分	6分	7分
試験条件5 (参考例)	66分	118分	199分
試験条件6 (参考例)	228分	240分	381分
試験条件7 (参考例)	15分	19分	20分

表5 サマリウム含有大腸崩壊性プラセボ製剤の  
in vitro 崩壊試験結果  
(平均崩壊終了時間)

処方番号	実施例		
	1	2	3
試験条件1	61分	103分	127分
試験条件2 (参考例)	37分	66分	132分
試験条件3 (参考例)	123分	125分	273分
試験条件4 (参考例)	14分	14分	17分
試験条件5 (参考例)	79分	130分	238分
試験条件6 (参考例)	242分	254分	419分
試験条件7 (参考例)	25分	30分	33分

上記試験条件2～7は試験条件1に比べ、いずれもヒトの消化器官内での環境との差異が大きいため、このような条件下で崩壊時間の範囲を定めたとしてもその試験によってスクリーニングされた製剤は、必ずしもヒトの体内で好適に崩壊するものとはいえない。加えて、試験条件3、4および7では、製剤間での時間の差が小さく、製剤の峻別が困難である。また、試験条件6では、崩

壞時間が長すぎ、試験時間に長時間を要するため実用上問題がある。従って、崩壊試験が容易で簡便でありながら、かつ経口投与した場合に製剤が胃、小腸および大腸を経過する際に製剤が受ける体内での pH 变化およびその環境を再現したものに近い試験条件 1 が最も適していることがわかる。

#### 〔実施例 4〕

5-フルオロウラシルを含む錠剤を以下の処方で製造した。

5-フルオロウラシル	25.6 重量%
乳糖	48.4 重量%
結晶セルロース	20.0 重量%
L-HPC (LH-21)	5.0 重量%
ステアリン酸マグネシウム	1.0 重量%

結晶セルロースは、結合剤として、L-HPC (低置換度ヒドロキシプロピルセルロース) は、崩壊剤として用いた。

得られた該核に以下のコーティングを内層として施した。

オイドラギット E	7 重量部
エタノール	70 重量部
水	19.5 重量部
タルク	3.5 重量部

内層は、該核が 50 °C に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該製剤の重量増加は、14mg であった。噴霧後、該核を乾燥し以下の溶液を更に塗布した。

さらに以下のコーティングを外層として施した。

オイドラギット S	7.0 重量部
エタノール	70.0 重量部
水	18.8 重量部
タルク	3.5 重量部
ポリエチレングリコール 6000	0.7 重量部

最外層は、該核が 50 °C に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該製剤の重量増加は、14mg であった。

実験例 1 と同様に行った崩壊試験における平均崩壊終了時間は、101分であった。

〔実施例 5〕

ブデソニドを含む錠剤を以下の処方で製造した。

ブデソニド	1.0 重量%
乳糖	70.8 重量%
結晶セルロース	20.0 重量%
L-HPC (LH-21)	5.1 重量%
クロスボビドン	1.0 重量%
軽質無水ケイ酸	1.0 重量%
ステアリン酸マグネシウム	1.0 重量%

結晶セルロースは、結合剤として、L-HPC (低置換度ヒドロキシプロピルセルロース) およびクロスボビドンは、崩壊剤として用いた。

得られた該核に以下のコーティングを内層として施した。

オイドラギット E	7 重量部
エタノール	70 重量部
水	19.5 重量部
タルク	3.5 重量部

内層は、該核が 50 °C に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該製剤の重量増加は、14mg であった。噴霧後、該核を乾燥し以下の溶液を更に塗布した。

さらに以下のコーティングを外層として施した。

オイドラギット S	7.0 重量部
エタノール	70.0 重量部
水	18.8 重量部
タルク	3.5 重量部
ポリエチレングリコール 6000	0.7 重量部

最外層は、該核が 50 °C に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該製剤の重量増加は、14mg であった。

実験例1と同様に行った崩壊試験における平均崩壊終了時間は、108分であった。

#### 産業上の利用可能性

本発明の大腸送達性経口医薬製剤は、胃及び小腸では何ら変化することなく、確実に大腸に到達して初めて崩壊が始まり、それと同時に薬物を速やかに放出することができる。これにより、大腸癌、潰瘍性大腸炎、便秘、下痢などの大腸疾患及び骨粗鬆症などの全身性疾患に有用な製剤の提供が可能となった。

## 請求の範囲

1. 薬理活性成分を含有する核、該核を被覆する陽イオン性ポリマーを1種又は2種以上含有する内層および陰イオン性ポリマーを1種又は2種以上含有する外層を含む大腸送達性経口医薬製剤であって、pH 1. 2の第1液中で2時間上下運動させ、次いでpH 7. 4の第2液中で2時間上下運動させ、最後にpH 6. 4の第3液中で上下運動せしめることからなる製剤の崩壊試験において、平均崩壊開始時間及び平均崩壊終了時間のいずれもが前記第3液中の上下運動開始から35分から130分の間となるよう設計された、前記大腸送達性経口医薬製剤。
2. 平均崩壊開始時間が第3液中の上下運動開始から35分から115分であり、平均崩壊終了時間が50分から130分となるよう設計された、請求項1に記載の大腸送達性経口医薬製剤。
3. 核が固体製剤またはカプセル剤であることを特徴とする、請求項1又は2に記載の大腸送達性経口医薬製剤。
4. 陽イオン性ポリマーがpH 6. 5以下で溶解または膨潤するものであり、陰イオン性ポリマーがpH 6. 5以上で溶解するものであることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の大腸送達性経口医薬製剤。
5. 陽イオン性ポリマーが、メタアクリル酸メチル、メタアクリル酸ブチル及びメタアクリル酸ジメチルアミノエチルの共重合体（アミノアルキルメタクリレートコポリマー）およびポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートからなる群から選択されるものであって、核に対する内層の重量が5～15重量%であることを特徴とする、請求項1～4のいずれかに記載の大腸送達性経口医薬製剤。
6. 陰イオン性ポリマーが、メタアクリル酸及びメタアクリル酸メチルのコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、セルロースアセテートフタレートおよびセルロースアセテートサクシネートからなる群から選択されるものであって、核に対する外層の重量が5～15

重量%であることを特徴とする、請求項 1～5 のいずれかに記載の大腸送達性経口医薬製剤。

7. 核中に、崩壊剤、pH調節剤、増粘剤、結合剤および糖類からなる群から選択される 1 種又は 2 種以上を含むことを特徴とする、請求項 1～6 のいずれかに記載の大腸送達性経口医薬製剤。

8. クロスボビドン、アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスター、マクロゴール、マンニトールからなる群から選択される 1 種又は 2 種以上からなる崩壊剤を、核中に 3～15 重量%含むことを特徴とする、請求項 7 に記載の大腸送達性経口医薬製剤。

9. フェニルアラニン、アラニン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、メチオニン、グリシン、システインからなる群から選択される 1 種又は 2 種以上からなる弱酸性アミノ酸類を、pH調節剤として、核中に 5～20 重量%含むことを特徴とする、請求項 7 に記載の大腸送達性経口医薬製剤。

10. アルギニン、リジン、ヒスチジンからなる群から選択される 1 種又は 2 種以上からなる塩基性アミノ酸類を、pH調節剤として、核中に 5～20 重量%含むことを特徴とする、請求項 7 に記載の大腸送達性経口医薬製剤。

11. クエン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸からなる群から選択される 1 種又は 2 種以上からなる有機酸類を、pH調節剤として、核中に 0.1～3 重量%含むことを特徴とする、請求項 7 に記載の大腸送達性経口医薬製剤。

12. ヒドロキシプロピルセルロース、グアガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、キサンタンガム、アラビアゴムからなる群から選択される 1 種又は 2 種以上からなる増粘剤を、核中に 5～30 重量%含むことを特徴とする、請求項 7 に記載の大腸送達性経口医薬製剤。

13. 薬理活性成分が、ペプチド、タンパク質、アンチセンス医薬、抗炎症剤、抗腫瘍剤、抗生素質、化学療法剤、生菌剤、止瀉薬、下剤および便秘薬からな

る群から選択されることを特徴とする、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の大腸送達性経口医薬製剤。

14. 核の直径が 5 ~ 8mm、厚みが 3 ~ 6mm であることを特徴とする、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の大腸送達性経口医薬製剤。

15. フルオロウラシルを 10 ~ 70 重量% 含有する核、該核を被覆する陽イオン性ポリマーを 1 種又は 2 種以上含有する内層及び陰イオン性ポリマーを 1 種又は 2 種以上含有する外層を含む、大腸癌治療用経口医薬製剤。

16. pH 1.2 の第 1 液中で 2 時間上下運動させ、次いで pH 7.4 の第 2 液中で 2 時間上下運動させ、最後に pH 6.4 の第 3 液中で上下運動せしめるところからなる製剤の崩壊試験において、平均崩壊開始時間及び平均崩壊終了時間のいずれもが前記第 3 液中の上下運動開始から 35 分から 130 分の間にとなるよう設計された、請求項 15 に記載の大腸癌治療用経口医薬製剤。

17. 平均崩壊開始時間が第 3 液中の上下運動開始から 35 分から 115 分であり、平均崩壊終了時間が 50 分から 130 分となるよう設計された、請求項 16 に記載の大腸癌治療用経口医薬製剤。

18. 核が、結合剤、崩壊剤および糖類からなる群から選択される 1 種又は 2 種以上を含むことを特徴とする、請求項 15 ~ 17 のいずれかに記載の大腸癌治療用経口医薬製剤。

19. 結合剤を核中に 5 ~ 40 重量% 含み、フルオロウラシルと結合剤の配合割合が 1 : 0.5 ~ 1 : 5 であることを特徴とする、請求項 18 に記載の大腸癌治療用経口医薬製剤。

20. 結合剤が、結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ベクチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、メチルセルロースからなる群から選択される 1 種又は 2 種以上であることを特徴とする、請求項 18 又は 19 に記載の大腸癌治療用経口医薬製剤。

21. 崩壊剤を核中に 2 ~ 15 重量% 含み、フルオロウラシルと崩壊剤の配合

割合が 1 : 0.05 ~ 1 : 1 であることを特徴とする、請求項 1 8 に記載の大腸癌治療用経口医薬製剤。

2 2 . 崩壊剤がクロスポビドン、アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスター、マクロゴール、マンニトールからなる群から選択される 1 種又は 2 種以上であることを特徴とする、請求項 1 8 又は 2 1 に記載の大腸癌治療用経口医薬製剤。

2 3 . 糖類を核中に 2 0 ~ 6 0 重量% 含むことを特徴とする、請求項 1 8 に記載の大腸癌治療用経口医薬製剤。

2 4 . 糖類が、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトールの単糖及び 2 糖類、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ペクチン、プルランの多糖類及びそれらの誘導体からなる群から選択される 1 種又は 2 種以上であることを特徴とする、請求項 1 8 又は 2 3 に記載の大腸癌治療用経口医薬製剤。

2 5 . プデソニドを 0.5 ~ 10 重量% 含有する核、該核を被覆する陽イオン性ポリマーを 1 種又は 2 種以上含有する内層及び陰イオン性ポリマーを 1 種又は 2 種以上含有する外層を含む、大腸炎治療用経口医薬製剤。

2 6 . pH 1. 2 の第 1 液中で 2 時間上下運動させ、次いで pH 7. 4 の第 2 液中で 2 時間上下運動させ、最後に pH 6. 4 の第 3 液中で上下運動せしめることからなる製剤の崩壊試験において、平均崩壊開始時間及び平均崩壊終了時間のいずれもが前記第 3 液中の上下運動開始から 3 5 分から 1 3 0 分の間となるよう設計された、請求項 2 5 に記載の大腸炎治療用経口医薬製剤。

2 7 . 平均崩壊開始時間が第 3 液中の上下運動開始から 3 5 分から 1 1 5 分であり、平均崩壊終了時間が 5 0 分から 1 3 0 分となるよう設計された、請求項 2 6 に記載の大腸炎治療用経口医薬製剤。

2 8 . 核が、結合剤、崩壊剤および糖類からなる群から選択される 1 種又は 2

種以上を含むことを特徴とする、請求項 25～27 のいずれかに記載の大腸炎治療用経口医薬製剤。

29. 結合剤を核中に 5～40 重量% 含み、ブデソニドと結合剤の配合割合が 1 : 10～1 : 30 であることを特徴とする、請求項 28 に記載の大腸炎治療用経口医薬製剤。

30. 結合剤が、結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ペクチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、メチルセルロースからなる群から選択される 1 種又は 2 種以上であることを特徴とする、請求項 28 又は 29 に記載の大腸炎治療用経口医薬製剤。

31. 崩壊剤を核中に 2～15 重量% 含み、ブデソニドと崩壊剤の配合割合が 1 : 2～1 : 10 であることを特徴とする、請求項 28 に記載の大腸炎治療用経口医薬製剤。

32. 崩壊剤がクロスポビドン、アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、マクロゴール、マンニトールからなる群から選択される 1 種又は 2 種以上であることを特徴とする、請求項 28 又は 31 に記載の大腸炎治療用経口医薬製剤。

33. 崩壊剤が、クロスポビドンおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースであることを特徴とする、請求項 32 に記載の大腸炎治療用経口医薬製剤。

34. クロスポビドンおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの配合割合が 1 : 2.5～1 : 10 であることを特徴とする、請求項 33 に記載の大腸炎治療用経口医薬製剤。

35. 糖類を核中に 40～80 重量% 含むことを特徴とする、請求項 28 に記載の大腸炎治療用経口医薬製剤。

36. 糖類が、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトールの単糖及び2糖類、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ベクチン、プルランの多糖類及びそれらの誘導体からなる群から選択される1種又は2種以上であることを特徴とする、請求項28又は35に記載の大腸炎治療用経口医薬製剤。

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/03804

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 7 A61K9/20, 9/48, 45/00, 47/30, 31/513, 31/58, A61P1/04, 35/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 7 A61K9/20, 9/48, 45/00, 47/30, 31/513, 31/58, A61P1/04, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 98/05310 A1 (久光製薬株式会社), 1998. 02. 12, 特に特許請求の範囲、第4頁第13行～第8頁第2行及び実施例6, 7, 10 & EP 919228 A1 & US 6214378 B & JP 10-152431 A	1-36
X Y	WO 94/10983 A1 (久光製薬株式会社), 1994. 05. 26, 特に特許請求の範囲、第3頁第17行～第5頁第23行及び実施例 & EP 667148 A1 & US 5654004 A	1-14 15-36

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 13. 06. 03	国際調査報告の発送日 24.06.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許序審査官 (権限のある職員) 上條 のぶよ  電話番号 03-3581-1101 内線 3451 4C 9454

C(続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	WO 99/59639 A1 (久光製薬株式会社), 1999.	1-14
Y	11. 25, 特に特許請求の範囲、第4頁第25行～第7頁第21行及び実施例 & EP 1080733 A1 & JP 11-335269 A	15-36
A	WO 00/06128 A1 (田辺製薬株式会社), 2000. 02. 10 & JP 12-103732 A & EP 1101490 A1	1-36
A	JP 7-247222 A (田辺製薬株式会社), 1995. 09. 26 (ファミリーなし)	1-36
A	EP 671167 A1 (田辺製薬株式会社), 1995. 09. 13 & JP 07-223970 A & US 5614220 A	1-36
A	WO 96/37224 A1 (ルードヴィッヒ・インスティテュート・フォア・キャンサー・リサーチ), 1996. 11. 28 & JP 11-506435 A & EP 831905 A1 & US 5851526 A	1-36
A	WO 91/07172 A1 (アクチエボラゲット・ドテコ), 1991. 05. 30 & JP 5-501705 A & EP 502092 A1 & US 5643602 A	1-36

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03804

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.C1' A61K9/20, 9/48, 45/00, 47/30, 31/513, 31/58, A61P1/04,  
35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1' A61K9/20, 9/48, 45/00, 47/30, 31/513, 31/58, A61P1/04,  
35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/05310 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 12 February, 1998 (12.02.98), Particularly, Claims; page 4, line 13 to page 8, line 2; examples 6, 7, 10 & EP.919228 A1 & US 6214378 B & JP 10-152431 A	1-36
X Y	WO 94/10983 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 26 May, 1994 (26.05.94), Particularly, Claims; page 3, line 17 to page 5, line 23; examples & EP 667148 A1 & US 5654004 A	1-14 15-36

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
13 June, 2003 (13.06.03)

Date of mailing of the international search report  
24 June, 2003 (24.06.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03804

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 99/59639 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 25 November, 1999 (25.11.99), Particularly, Claims; page 4, line 25 to page 7, line 21; examples & EP 1080733 A1 & JP 11-335269 A	1-14 15-36
A	WO 00/06128 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 10 February, 2000 (10.02.00), & JP 12-103732 A & EP 1101490 A1	1-36
A	JP 7-247222 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 26 September, 1995 (26.09.95), (Family: none)	1-36
A	EP 671167 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 13 September, 1995 (13.09.95), & JP 07-223970 A & US 5614320 A	1-36
A	WO 96/37224 A1 (Ludwig Institute for Cancer Research), 28 November, 1996 (28.11.96), & JP 11-506435 A & EP 831905 A1 & US 5851526 A	1-36
A	WO 91/07172 A1 (AKTIEBOLAGET DRACO), 30 May, 1991 (30.05.91), & JP 5-501705 A & EP 502092 A1 & US 5643602 A	1-36